



Philippe Coucke

# Les standards de radiothérapie en gynécologie: cancer du col utérin

Philippe A. Coucke

Service Universitaire de Radiothérapie, Centre Hospitalier universitaire de Liège,  
Domaine Universitaire Sart Tilman B35, Liège

KEYWORDS: CERVICAL CANCER – SURGERY – RADIOTHERAPY – CHEMOTHERAPY

Sur base de la littérature, nous voulons faire le point sur ce qui peut être considéré comme une approche standard pour le traitement du cancer du col utérin. Nous évoquerons en particulier les questions suivantes: traitement adjuvant après chirurgie pour les stades précoces, la chirurgie adjuvante après une première chimio-radiothérapie pour les stades avancés, la place de la chimiothérapie néo-adjuvante ainsi que d'autres modalités destinées à augmenter l'effet anti-tumoral des radiations ionisantes.

## Introduction

La prise en charge des cancers dans la sphère gynécologique nécessite une concertation multidisciplinaire *ab initio*. En effet, différentes approches peuvent être envisagées, et il est primordial de définir avant tout acte thérapeutique la séquence et la synchronisation des différentes modalités afin d'assurer au mieux un succès thérapeutique. La radiothérapie a un rôle central à jouer dans la prise en charge d'une patiente souffrant d'un cancer du col utérin. Une revue non exhaustive de la littérature publiée permet de déterminer sur la base des résultats d'essais randomisés ce qui peut raisonnablement être considéré comme une approche «standard». Cette approche permet aussi *de facto* de définir quels sont les points d'ombre qui méritent que l'on conduise des essais randomisés dessinés spécifiquement pour répondre à une question précise.

## Radiothérapie et cancer du col utérin

Le traitement du cancer du col utérin dépend essentiellement du stade clinique. Ce stade clinique est décrit selon la classification FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et Obstétrique). Le stade d'un cancer du col utérin est déterminé par différentes modalités d'investigation que nous avons regroupé dans le **tableau 1**. Certains examens sont «autorisés», d'autres – bien que très informatifs – sont optionnels et ne changent donc pas la

classification FIGO (1). En résumé, le choix thérapeutique dépend essentiellement de l'étendue de la lésion au niveau du col utérin et de la présence ou non de ganglions dans les aires de drainage.

Tableau 1: Les examens «autorisés» sont ceux qui vont permettre de déterminer le stade FIGO. Les examens en options ne modifient pas le stade.

### Classification FIGO

Examens «autorisés»	Examens en option
Palpation	Laparoscopie
Inspection	Echographie (US)
Colposcopie	Tomodensitométrie (CT)
Curettage endocervical	Résonance magnétique nucléaire (RMN)
Hystéroscopie	Tomographie par émission de positrons (TEP)
Cystoscopie	
Proctoscopie	
Urographie intra-veineuse	
Radio pulmonaire/squelette	

## Traitements des stades précoces

Pour les stades IA, le traitement de choix est une hystérectomie simple. Pour les stades IA2, IB et IIA, on préconise une hystérectomie radicale avec lymphadénectomie pelvienne bilatérale. Cette approche chirurgicale a comme avantage de préserver chez la femme jeune une fonction ovarienne, de préserver une fonctionnalité et une qualité sexuelle et d'éviter la radiothérapie et ses complications tardives éventuelles. Aujourd'hui, toutefois, se pose la question d'envisager ou non un traitement adjuvant après cette approche de chirurgie radicale, plus particulièrement pour les patientes à plus haut risque de rechute. Il convient de citer deux essais phares à ce sujet: l'essai du GOG 92 (*Gynecological Oncology Group*) et l'essai intergroupe GOG 109 / SWOG 8797 / RTOG 91-12 (2, 3).

Le premier essai (GOG-92) s'adresse aux patientes à risque intermédiaire (plus du tiers du stroma cervical envahi, présence d'une

infiltration lympho-vasculaire = ILV, tumeur de grande taille mais sans atteinte ganglionnaire donc N0). La survie sans rechute à 2 ans après radiothérapie comme seul traitement adjuvant (RTA) augmente de 79% à 88% (RR = 0,53; p = 0,008). La RTA réduit le risque de récurrence pelvienne de 28% à 15% (3).

L'essai intergroupe (GOG 109 / SWOG 8797 / RTOG 91-12) s'adresse aux patientes à haut risque de rechute (les facteurs de risque sont : une atteinte ganglionnaire pelvienne, une invasion microscopique du paramètre, une marge de résection positive). Toutes ces patientes ont été soumises à un traitement adjuvant. Dans cet essai les patientes ont été randomisées entre RTA versus radio-chimiothérapie adjuvante (RTA + CTA, la chimiothérapie étant constituée de cisplatine et de 5-fluoro-uracil). La survie est significativement meilleure pour les patientes ayant été randomisées dans le bras RTA + CTA (RR = 1,96, p = 0,007) (2). L'analyse des facteurs clinico-pathologiques dans l'essai intergroupe met en exergue l'importance de la taille tumorale et l'étendue de l'atteinte ganglionnaire pour le devenir de la patiente (Tableau 2) (4).

**Tableau 2: Relation entre la fréquence de tumeur résiduelle à l'intervention chirurgicale et le stade FIGO et ceci après un traitement préopératoire (33).**

Stade FIGO	Taux de maladie résiduelle
IB2	43-52%
II (bulky)-IIB	41-56%
III	51,6-68%
IVA	72,7-73,7%

L'atteinte ganglionnaire est définitivement un des facteurs pronostic le plus important. S'il y a atteinte des iliaques communs et ou para-aortiques, la survie semble de toute façon limitée, quelle que soit la prise en charge. Une atteinte ganglionnaire extra-pelvienne signe donc un risque métastatique non négligeable.

L'atteinte ganglionnaire dépend de différents facteurs, dont la taille tumorale, l'invasion du stroma du col utérin, l'infiltration microscopique du paramètre et la présence d'une ILV (5). Les 4 régions ganglionnaires les plus fréquemment envahies pour les stades IB-IIB sont dans l'ordre de fréquence d'abord les ganglions obturateurs (18%), par la suite les ganglions iliaques communs, les ganglions iliaques internes et les ganglions du paramètre (9,1% pour chacun de ces trois derniers sites). Le staging ganglionnaire *ab initio* peut se faire par abord chirurgical ou par imagerie (tomodensitométrie ou tomographie basée sur émissions de positrons TEP). Relevons qu'aucune étude prospective ne montre un effet bénéfique du staging chirurgical sur le devenir de la patiente. Une seule étude randomisée, sur un nombre toutefois restreint de patientes, semblerait mettre en exergue un effet délétère du staging chirurgical sur la survie (6).

Il n'en reste pas moins que la question se pose quant à la prise en charge du risque ganglionnaire. Le traitement prophylactique de la chaîne para-aortique a été étudié dans le cadre d'un essai EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) avec comme critères d'inclusion les stades I-IIB avec atteinte ganglionnaire pelvienne et stade III quel que soit le statut ganglionnaire pelvien (7). Ce dernier était évalué par approche chirurgicale ou par lymphangiographie, technique devenue maintenant désuète. L'irradiation étendue qui inclut le pelvis et les aires ganglionnaires para-aortiques n'améliore pas le contrôle local/régional, ni la survie sans rechute ni la survie quand on la compare à l'irradiation pelvienne seule. Par contre, on observe une différence significative en taux de complications, essentiellement digestives pour les champs d'irradiation étendue. Une étude similaire (RTOG 79-20), conduite sur des patientes porteuses de tumeurs classées FIGO IB-IIA (bulky = taille  $\geq$  4cm) et FIGO IIB, met en évidence une amélioration de la survie à 10 ans mais pas de différence par contre en survie sans maladie (8, 9).

La réelle question est de savoir si pour une maladie qui semble vraisemblablement métastatique, ce traitement régional a encore un sens. Ce que l'on sait par contre c'est que l'irradiation étendue ne peut s'associer avec une chimiothérapie, car elle induit un taux de toxicité inacceptable. L'essai RTOG 92-10 a été interrompu, car on avait atteint 24% de toxicité de grade 3 et 4 quand on associe chimiothérapie et radiothérapie «élargie». Par ailleurs, quand on compare la radiothérapie pelvienne associée à une chimiothérapie à un traitement de radiothérapie pelvienne plus para-aortique (essai RTOG 90-01), on constate une nette amélioration de la survie à 5 ans en faveur du traitement combiné (72% versus 52%, p < 0,0001), illustrant l'importance du contrôle systémique de la maladie par un traitement systémique (1).

## Traitement des stades avancés

En 1999 l'Institut National contre le Cancer (NCI) aux USA publie sur la base de résultats de 5 essais randomisés une «alerte» mettant l'accent sur la nécessité d'une approche de radiothérapie et chimiothérapie (RT + CT) combinée pour les cancers du col avancés (2, 10-13). Deux méta-analyses semblent confirmer l'intérêt de l'association des deux modalités thérapeutiques (14, 15). La CT + RT offre un avantage en survie (RR = 0,71, p < 0,0001) et en survie sans progression (RR = 0,61; p < 0,0001). La diminution du risque se traduit en un bénéfice absolu de 10% en survie et de 13% en survie sans rechute. L'effet ne semble pas aussi important pour tous les stades FIGO. En effet, dans la méta-analyse de Lukka l'avantage semble plus prononcé pour les stades précoces (RR = 0,56, intervalle de confiance 0,41-0,77) comparativement aux stades avancés (RR = 0,85; intervalle de confiance 0,66-1,06) (15). La dernière méta-analyse publiée en 2007, effectuée sur 64 articles éligibles comparant RT + CT versus RT seule pour cancer du col avancé, donne un risque relatif de 0,95, avec toutefois un intervalle de confiance de 0,83 à 1,08. Pour les essais des dix der-

nières années, le risque relatif est de 0.89 (intervalle de confiance 0,78-1,02 et pas d'hétérogénéité statistiquement significative entre les essais I<sup>2</sup> 0%) (16). Sur cette base, il faut admettre qu'il n'y a pas une évidence absolue établie en faveur de la RT+ CT concomitante pour les stades FIGO IIB-IV (17), même si l'application généralisée du concept semble se traduire en routine clinique par une amélioration de la survie (18). On notera en particulier que les essais publiés dans les dix dernières années ne montrent pas de bénéfice en survie pour la chimiothérapie (14, 16, 17). Cette observation est d'autant plus importante que l'incidence des cancers avancés du col utérin est particulièrement importante dans les pays économiquement défavorisés et l'adjonction de la chimiothérapie augmente, bien entendu, de façon significative les coûts liés aux traitements.

On a aussi souvent argumenté qu'avant d'utiliser à large échelle la RT + CT, il fallait attendre les résultats en toxicité tardive des cinq essais *princeps*. Ces résultats sont maintenant disponibles et ne montrent pas d'augmentation significative de la toxicité à long terme comparativement à une approche de radiothérapie seule (19, 23). Il n'en reste pas moins que le traitement RT + CT peut encore être critiqué pour différentes raisons. Les différents essais randomisés n'ont pas été élaborés de la même façon. Il y a des différences marquées en doses et schéma d'application pour le cisplatine. Les patientes incluses sont, bien entendu, hautement sélectionnées et sont capables de tolérer un schéma de cisplatine. La durée totale du traitement – facteur dont l'importance a été démontrée par différents investigateurs – dépasse régulièrement 9 semaines (24).

## Place de l'approche néo-adjuvante

Les groupes argentins et en particulier Sardi et collaborateurs se sont penchés sur l'intérêt de la chimiothérapie néo-adjuvante (CNA) (25, 26). Le concept a été testé pour les stades IB et IIB dans deux essais différents. Toutes les patientes bénéficiaient de RTE, qu'elles aient été opérées ou non. Pour les stades IB, on a randomisé entre CNA versus pas de traitement suivi de chirurgie si possible. Si la lésion est opérable, elle est réséquée et on traite par la suite avec RTA (radiothérapie adjuvante). Si elle reste inopérable, la patiente est soumise à la RTE (radiothérapie exclusive). Pour les IIB, un essai à 4 bras a été conduit comparant d'une part chirurgie + RTA versus CNA suivi de chirurgie + RTA et d'autre part RTE exclusive versus CNA suivie de RTE exclusive. Les deux essais du groupe argentin sont critiquables d'un point de vue méthodologique. Le nombre de patientes est restreint. Les considérations statistiques à la base de l'élaboration de l'essai ne sont pas décrites dans la publication. Dans les deux essais, il n'y a pas de bras standard qui – selon le NCI – est un traitement concomitant de radiothérapie et de chimiothérapie. Les deux essais ont été interrompus à l'occasion d'une analyse intermédiaire qui visiblement n'a pas été planifiée a priori. D'autres essais de CNA ont suivi. L'essai conduit à Taiwan qui compare CNA et hystérectomie radicale

versus RTE pour stades IB-IIA «bulky» ne montre pas de différence significative (27). En Italie, l'essai de Benedetti-Panici semble démontrer un avantage en survie pour la CNA pour certains stades (28). Il s'agit d'une analyse de sous-groupe qui bien qu'intéressante, ne peut que générer une hypothèse qui mérite d'être testée dans le cadre d'un essai randomisé ad hoc. L'étude SNAP01 ne fait que comparer deux schémas de CNA préalable à l'intervention chirurgicale pour les cancers du col localement avancé. Cet essai ne contient pas de radiothérapie et a fortiori il n'y a donc pas de bras «standard» (29). Compte tenu de ce qui précède, il faut admettre aujourd'hui que la CNA n'est pas un «standard» et les patientes méritent donc d'être incluses dans un essai prospectif et randomisé si on s'intéresse à la question. L'essai EORTC 55994 compare justement le standard RT+CT versus CNA pour les stades bulky ( $\geq 4$ cm) (30). Ceux qui plaident en faveur d'une approche par CNA citeront volontiers la méta-analyse du Cochrane database qui indique un risque relatif de 0.65 en faveur de la CNA. Il faut préciser que le nombre de patients dans cette méta-analyse concernant l'approche par CNA est limité à 872 avec seulement 368 événements (31).

## Quelle est la place de la chirurgie après les traitements combinant radiothérapie et chimiothérapie?

Les deux essais de Keys et collaborateurs méritent d'être mentionnés. En ordre chronologique le premier essai initié en 1984, étudie la place de l'hystérectomie adjuvante (HTA) après RT pour stade IB bulky (GOG 71, RTOG 84-12). Dans cet essai, il n'y a pas de bénéfice significatif en faveur de l'hystérectomie, bien que l'incidence cumulative de récurrences locales semble moindre après chirurgie (27% vs 14%) et ceci particulièrement pour les tumeurs de plus de 4cm en diamètre (32). L'analyse de la survie sans rechute dans le groupe des patientes opérées montre que la quantité de résidu tumoral (négatif versus, microscopique versus macroscopique) détermine le devenir de la patiente. Le deuxième essai initié en 1992 (GOG 123), compare HTA après RT + CT à HTA après RT seule pour cancer du col de stade IB bulky. Dans cet essai, on met en évidence un avantage en survie sans progression (RR = 0,51, intervalle de confiance 0,34-0,75) et en survie globale (RR = 0,54, intervalle de confiance 0,34-0,86) (13). Dans cet essai GOG 123, la différence en survie ainsi qu'en survie sans rechute à 3 ans est significative (respectivement 83% versus 74%,  $p = 0,008$ ; 79% versus 63%,  $p < 0,001$  respectivement) en faveur du traitement RT + CT préopératoire. Notons que dans l'essai GOG 123, 43% des patientes présentent un reliquat tumoral sur la pièce d'hystérectomie extrafasciale. Cette intervention a lieu en règle générale 6 semaines après la fin du traitement combiné. On peut se demander quelle est l'importance de la maladie résiduelle par rapport à l'évolution tumorale ultérieure. Est-ce que ce reliquat tumoral signe la présence de tumeur viable ou peut-on imaginer que le délai étant trop court entre les deux modalités thérapeutiques, les cellules tumorales sont pour la grande majorité d'entre elles

de toute façon condamnées? Si ce reliquat tumoral est important d'un point de vue pronostique, quelle serait la conséquence thérapeutique que l'on doit en tirer? Dans le **tableau 2** nous mettons en relation le taux de maladie résiduelle à l'opération et le stade FIGO initial (33). Dans l'expérience de l'équipe de l'Institut Gustave Roussy (IGR) pour les stades IB-II, on observe un taux de maladie tumorale résiduelle de 52% après radiothérapie (ou curiethérapie utéro-vaginale pour les stades IB-II non bulky, ou radiothérapie pelvienne plus curiethérapie pour les lésions *bulky*) (34). Ce taux chute à 37% (différence non significative,  $p = 0,08$ ) après traitement combiné de radiothérapie (pelvienne et curie) combinée au cisplatine hebdomadaire à  $40\text{mg/m}^2$ . La chirurgie dans ce deuxième collectif est de type hystérectomie extrafasciale sauf s'il y a atteinte du paramètre. Dans ce cas elle sera radicale comme dans le premier collectif. On observe dans le collectif de l'IGR que le risque d'atteinte ganglionnaire est lié à la présence ou non d'une atteinte résiduelle au niveau du col. S'il n'y a pas de maladie résiduelle, le risque d'atteinte ganglionnaire au niveau pelvien est de 12% et au niveau para-aortique de 5%. Par contre, s'il y a maladie résiduelle ces chiffres sont respectivement de 42% et de 11%. Ces différences sont hautement significatives. L'atteinte résiduelle est un facteur indépendant en multi varié pour la survie ( $RR = 1,95$ ) et le contrôle local ( $RR = 1,85$ ). La critique que l'on adresse à l'étude IGR, est le manque de comparaison avec le standard actuel, c'est à dire le traitement de RT + CT concomitant. Une étude prospective multicentrique française (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte contre le Cancer) démontre également l'importance de la réponse pathologique complète après CT + RT et brachythérapie. Dans un collectif de 175 patients avec des stades FIGO IB2-IVA la réponse pathologique complète est de 38% (35).

La place de la chirurgie après RT + CT mérite d'être évaluée de façon prospective dans le cadre d'un essai randomisé. Cet essai est en cours à l'EORTC. A ce jour, il n'existe pas d'évidence niveau A qui démontre de façon indubitable que la chirurgie améliore la survie. Quel est réellement l'impact de cette chirurgie pour les cancers du col utérin qui réagissent au traitement de RT + CT? En théorie, on peut espérer que l'impact de la chirurgie sera plus grand s'il y a tumeur résiduelle, mais pour ces cas là le taux d'atteinte en dehors du col utérin, en particulier l'atteinte ganglionnaire pelvienne et/ou para-aortique, est important et ceci constitue un facteur de très mauvais pronostic. Il ne faut pas oublier par ailleurs que le taux de complications de degré 2 à 3 au niveau intestinal et urologique avoisine 15-46%.

## Comment augmenter l'efficacité du traitement local?

On peut concevoir d'intensifier les traitements d'une autre façon que par la chirurgie post RT + CT. Il a été démontré que le contrôle local est fortement lié à la probabilité de survie dans le cancer du col utérin (36). Un des facteurs primordiaux qui détermine la radiosensibilité tumorale aux radiations ionisantes est la présence

d'oxygène. L'hypoxie tumorale a un effet significativement délétère sur le contrôle local et la survie et semble aussi liée au potentiel métastatique. Il est donc logique d'essayer de modifier l'hypoxie tumorale afin d'améliorer autant l'effet de la radiothérapie que celui de la chimiothérapie. Les approches visant à modifier l'hypoxie tumorale dans les cancers du col utérin réduisent le taux de rechutes locales ( $RR = 0,80$ , intervalle de confiance 0,69-0,94). L'analyse des données publiées dans le contexte de la modification de l'hypoxie et radiothérapie pour toutes tumeurs humaines confondues, montre l'intérêt de cette approche (36). Toutefois, la différence ne semble pas significative pour le cancer du col utérin bien qu'il y ait une tendance favorable pour ce type d'approche. Dans les cancers avancés du col utérin, plusieurs essais ont été conduits avec du nitro-imadazole. La méta-analyse n'est pas en faveur d'une telle approche puisque l'on observe un effet possiblement délétère en survie ( $RR = 1,26$ ; intervalle de confiance 0,95-1,66;  $p = 0,11$ ) et en contrôle local ( $RR = 1,14$ ; intervalle de confiance 0,78-1,66;  $p = 0,51$ ) et une augmentation hautement significative de la toxicité liée à la toxicité neurologique du nitroimidazole ( $RR = 3,21$ ; intervalle de confiance 1,36-7,55,  $p = 0,008$ ) (37).

L'efficacité de la radiothérapie dépend aussi de la durée de la radiothérapie externe. La réanalyse des essais GOG montre clairement l'impact du délai de traitement en radiothérapie que ce soit pour les stades précoces (stade II) ou plus avancés (stade III et IV). Nous-mêmes avons pu mettre en évidence l'impact du facteur temps sur la survie (24, 38).

D'autres essais sont en cours: l'essai GOG 191 teste l'impact de l'érythropoïétine. L'essai GOG 219 compare le standard cisplatine  $40\text{mg/m}^2$  hebdomadaire à un schéma de cisplatine à  $75\text{mg/m}^2$  par

quinze jours associé à la tirapazamine® (SR4233), drogue sélectivement toxique pour les cellules hypoxiques.

L'approche par hyperthermie et radiothérapie (RT + HT) en particulier pour les stades avancés du col utérin (IIB, IIIB, IVA) mérite d'être citée. Un essai multicentrique aux Pays-Bas, montre après un suivi de 12 ans un effet bénéfique en contrôle pelvien et en survie sans augmenter pour autant la toxicité tardive (39). L'amplitude de l'effet est comparable à celui obtenu par l'adjonction de chimiothérapie à la radiothérapie. En effet, le risque relatif de décès après RT + HT est de 0,39-0,74. Le rationnel de cette association est basé sur l'effet cytotoxique direct de l'hyperthermie et à un effet indirect par majoration de l'efficacité de la radiothérapie. Cet effet indirect s'explique par une inhibition des réparations des dégâts induits au niveau de l'ADN et par une augmentation du flux sanguin améliorant l'oxygénation et donc la radiosensibilité intrinsèque. Un essai randomisé est en cours afin de comparer RT + CT versus RT + HT.

## Conclusions

L'approche du cancer du col utérin nécessite une concertation multidisciplinaire. Les stades précoces sont traités préférentiellement par chirurgie afin d'éviter les conséquences à moyen et à long terme d'une radiothérapie. Pour les stades précoces présentant certains facteurs de risque, il y a un avantage à proposer un traitement adjuvant et en particulier une association de radio et chimio-thérapie concomitante. Pour les stades avancés, on considère que l'association RT + CT est un standard. Il y a toutefois discussion sur l'ampleur du bénéfice que l'on peut espérer et compte tenu du surcoût de ce type d'approche, on est en droit de se demander si une telle approche est réaliste dans les pays économiquement défavorisés. L'approche néo-adjuvante par contre devrait être réservée à des études randomisées. L'intensification de la radiothérapie peut se faire également par d'autres moyens que l'adjonction de la chimiothérapie. Il s'agit de techniques comme l'hyperthermie, la modulation de l'hypoxie, la réduction de l'étalement dans le temps ainsi que l'amélioration de la conformité du traitement actinique (radiothérapie externe et/ou curiethérapie).

### Références

- Monk BJ, Tewari KS, Koh WJ. Multimodality therapy for locally advanced cervical carcinoma: state of the art and future directions. *J Clin Oncol* 2007;25:2952-65.
- Peters WA, 3rd, Liu PY, Barrett RJ, 2nd, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000;18:1606-13.
- Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, Bundy B, Lentz SS, Muderspach LI et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:169-76.
- Monk BJ, Wang J, Im S, Stock RJ, Peters WA, 3rd, Liu PY et al. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy: a clinical-pathologic analysis of a Gynecologic Oncology Group/Southwest Oncology Group/Radiation Therapy Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2005;96:721-8.
- Sakuragi N. Up-to-date management of lymph node metastasis and the role of tailored lymphadenectomy in cervical cancer. *Int J Clin Oncol* 2007;12:165-75.
- Lai CH, Huang KG, Hong JH, Lee CL, Chou HH, Chang TC et al. Randomized trial of surgical staging (extraperitoneal or laparoscopic) versus clinical staging in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2003;89:160-7.
- Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, Horiot JC, Pourquier H, Delouche J et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother Oncol* 1988;11:101-12.
- Rotman M, Choi K, Guse C, Marcial V, Hornback N, John M. Prophylactic irradiation of the para-aortic lymph node chain in stage IIB and bulky stage IB carcinoma of the cervix, initial treatment results of RTOG 7920. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:513-21.
- Rotman M, Pajak TF, Choi K, Clery M, Marcial V, Grigsby PW et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *Jama* 1995;274:387-93.
- Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, Jr et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999;17:1339-48.
- Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1137-43.
- Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1144-53.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, 3rd et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:1154-61.
- Green J, Kirwan J, Tierney J, Vale C, Symonds P, Fresco L et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002225.
- Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer: a meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14:203-12.
- Tzioras S, Pavlidis N, Paraskevalidis E, Ioannidis JP. Effects of different chemotherapy regimens on survival for advanced cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2007;33:24-38.
- Datta NR, Agrawal S. Does the evidence support the use of concurrent chemoradiotherapy as a standard in the management of locally advanced cancer of the cervix, especially in developing countries? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:306-12.
- Pearcey R, Miao Q, Kong W, Zhang-Salomons J, Mackillop WJ. Impact of adoption of chemoradiotherapy on the outcome of cervical cancer in Ontario: results of a population-based cohort study. *J Clin Oncol* 2007;25:2383-8.
- Stehman FB, Ali S, Keys HM, Muderspach LI, Chafe WE, Gallup DG et al. Radiation therapy with or without weekly cisplatin for bulky stage 1B cervical carcinoma: follow-up of a Gynecologic Oncology Group trial. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:503 e1-6.
- Rose PG. The flower looks as good as its bud. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:443-4.
- Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:2804-10.
- Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: an update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004;22:872-80.
- Lanciano R, Calkins A, Bundy BN, Parham G, Lucci JA, 3rd, Moore DH et al. Randomized comparison of weekly cisplatin or protracted venous infusion of fluorouracil in combination with pelvic radiation in advanced cervix cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8289-95.
- Delalye JF, Coucke PA, Pampallona S, Peltecu G, De Grandi P. Radiation therapy duration influences overall survival in patients with cervical carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;57:295-303.
- Sardi J, Sananes C, Giaroli A, Bayo J, Rueda NG, Vighi S et al. Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993;49:156-65.
- Sardi J. Neoadjuvant chemotherapy in gynecologic oncology. *Surg Clin North Am* 2001;81:965-85.
- Chang TC, Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Huang KG, Chou HH et al. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin, and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:1740-7.
- Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A, Amoroso M, Smaniotto D, Giannarelli D et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 2002;20:179-88.
- Buda A, Fossati R, Colombo N, Fei F, Floriani I, Guelli Alletti D et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy comparing paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin with ifosfamide and cisplatin followed by radical surgery in patients with locally advanced squamous cell cervical carcinoma: the SNAP01 (Studio Neo-Adjuvante Portio) Italian Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4137-45.
- Delpech Y, Haie-Meder C, Rey A, Zafrani Y, Uzan C, Gouy S et al. Para-aortic involvement and interest of para-aortic lymphadenectomy after chemoradiation therapy in patients with stage IB2 and II cervical carcinoma radiologically confined to the pelvic cavity. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3223-31.
- Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001774.
- Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Okagaki T, Gallup DG, Burnett AF et al. Radiation therapy with and without extracranial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: a randomized trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 2003;89:343-53.
- Houvenaeghel G, Lelievre L, Buttarelli M, Jacquemier J, Carcopino X, Viens P et al. Contribution of surgery in patients with bulky residual disease after chemoradiation for advanced cervical carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:498-503.
- Morice P, Uzan C, Zafrani Y, Delpech Y, Gouy S, Haie-Meder C. The role of surgery after chemoradiation therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:S122-4.
- Classe JM, Rauch P, Rodier JF, Morice P, Stoeckle E, Lasry S et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol* 2006;102:523-9.
- Overgaard J. Hypoxic radiosensitization: adored and ignored. *J Clin Oncol* 2007;25:4066-74.
- Dayes IS, Abuzallouf S. Local tumour control in women with carcinoma of the cervix treated with the addition of nitroimidazole agents to radiotherapy: a meta-analysis. *Br J Radiol* 2005;78:777-82.
- Delalye JF, Coucke PA, Pampallona S, De Grandi P. Effect of total treatment of time on event-free survival in carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1996;60:42-8.
- Franchena M, Stalpers LJ, Koper PC, Wiggensraad RG, Hoogenraad WJ, van Dijk JD et al. Long-term improvement in treatment outcome after radiotherapy and hyperthermia in locoregionally advanced cervix cancer: an update of the Dutch Deep Hyperthermia Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1176-82.